

2019/4/11 北大SPH・統計解析の基礎①

## 臨床研究と 生物統計学



北海道大学 医学統計学  
横田 勲

統計が流行っている（た？）らしい

2

I keep saying the sexy job in the next ten years will be **statisticians**.  
-Hal Varian, *The McKinsey Quarterly*, January 2009

### BEST Jobs in U.S. News

3

2017年版	2018年版
1 Statistician	1 Software Developer
2 Medical Services Manager	2 Dentist
3 Operations Research Analyst	3 Physician Assistant
4 Information Security Analyst	4 Nurse Practitioner
5 Data Scientist	5 Orthodontist
6 University Professor	6 Statistician
7 Mathematician	7 Pediatrician
8 Software Engineer	8 Obstetrician and Gynecologist
9 Occupational Therapist	8 Oral and Maxillofacial Surgeon
10 Speech Pathologist	8 Physician

### 講義予定（統計解析の基礎）

5

▶ 4/11, 4/18, 4/25, 5/9 18:15~21:30

1. 臨床研究と生物統計学
2. データの要約と統計的推測
- 3,4. 推定と検定
- 5,6. 分散分析
- 7,8. 回帰分析

### 講義予定（統計解析の応用）

6

▶ 5/23, 5/30, 6/6, 6/13 18:15~21:30

- 9,10. 臨床試験のデザイン
- 11,12. 疫学研究のデザイン
- 13,14. 観察研究に生じるバイアスと制御
- 15,16. 生存時間解析

### 他の講義（ゼミ）

7

## ▶ 生物統計学特論

- ▶ 5/28~7/23 10:30~12:00@医学統計学教室
- ▶ 生物統計学の基礎的な数理的側面
- ▶ 生物統計学を専門とする人が最低限知る内容
- ▶ 疫学研究の統計的方法論
- ▶ 10/8~12/17 10:30~12:00@医学統計学教室
- ▶ Epidemiology: An Introduction (Rothman著)の輪読（毎回順番に発表する）

## 履修科目・成績評価

8

- ▶ 履修科目はホームページ参照
  - ▶ <https://biostat-hokudai.jp/students/syllabus/>
- ▶ 成績評価
  - ▶ 公衆衛生学コースの人
    - ▶ レポート+試験 (2019/8/2(金) 18:15~20:15)
    - ▶ 試験は統計解析の基礎と応用の両方の内容
  - ▶ それ以外の人
    - ▶ レポート

## 統計学

9

- ▶ もともと国勢を検討するための学問
- ▶ 帰納的な考え方
  - ▶ 演繹的な議論を展開する数学からすれば異端
  - ▶ 最近は「データサイエンス」
  - ▶ 不確実性を扱うため確率を用いて結果を示す
- ▶ 数字自体の意味を常に考える
  - ▶ 単位を意識する

## データサイエンス

10

- ▶ データから何か知見を得るための学問
  - ▶ 統計学は大きく貢献
  - ▶ 計算機科学、情報工学、機械学習なども貢献
- ▶ 頻度流統計学の思想
  - ▶ データ生成過程をもとに仮説をおき、得られたデータが仮説に従うかを判断する
- ▶ データサイエンスの思想
  - ▶ データから予測された内容が当たり、利益をもたらせばよしとする

## 手元にあるデータをどう活用するか

11

- ▶ 記述統計
  - ▶ どのようにデータが得られたかを明らかに
  - ▶ データのタイプに応じた要約
    - ▶ 連続量、カテゴリカル、生存時間
- ▶ 推測統計
  - ▶ 想定する源泉集団において、曝露や治療とアウトカムに関連を検討
  - ▶ 因果関係を明らかにしたい、予測を行いたい
  - ▶ 統計的検定、推定を利用

## 生物統計学 Biostatistics

12

- ▶ 「生き物」を扱う分野に応用する統計学
  - ▶ 特にヒトは異質性（個体差）が大きく、なかなか計画通りにデータを測定できないし単純な確率分布からデータは生成されない
- ▶ 臨床試験や疫学研究的計画・解析の理論的基礎となる
  - ▶ データをどう取るかが最も重要

## 公衆衛生大学院 School of Public Health

13

- ▶ 公衆衛生領域の高度専門職業人の育成
  - ▶ 患者だけでなく国民全体の健康・福祉の維持や向上を目指す研究分野
- ▶ 5つのコア
  - ▶ 生物統計学、疫学、社会行動科学、保健管理学、環境健康科学
- ▶ 北大では、大学院医学院の公衆衛生学コース

## 今回の内容

14

- ▶ 疫学研究
  - ▶ John Snowとコレラ
  - ▶ 脚気論争
- ▶ 交絡とランダム化臨床試験
- ▶ 倫理的で公正な試験実施のために

## John Snowとコレラ

John Snow. *On the Mode of Communication of Cholera*. 1855

15

- ▶ 1854年ロンドンのBroad St.でコレラ発生
  - ▶ 半径250ydの所で10日間で500人以上が死亡  
住民の1割以上

ポンプの位置と死亡者を地図上にプロット



## あるポンプに注目

16

救貧院では535人中5人(1%以下)のみ死亡  
・ポンプで水は汲まず、構内井戸を使用していた

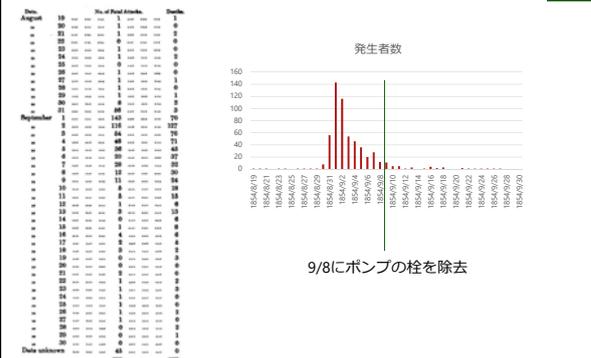
醸造所社員70人中死亡者ゼロ  
・水は飲まずにビールを飲んでいた



本物ポンプはロンドン大学熱帯衛生医学大学院に展示      当時の縁石が1枚残されている

## 各日の発生数と死亡数

17



9/8にポンプの栓を除去

## Lambeth社とSouthwark&Vauxhall社

18

- ▶ どちらも同じような水の汚さ
  - ▶ テムズ川の下流から水をひいていた
  - ▶ 水洗便所普及により下水は川に垂れ流し
- ▶ 顧客の大半は庶民
- ▶ 1852年、Lambeth社 取水地を上流に



## コレラ死亡率の比較

19

	契約戸数	コレラ死者数	1万戸あたり死亡
S & V社	40,046	1,263	315
Lambeth社	26,107	98	37
その他	256,423	1,422	59

- ▶ Southwark & Vauxhall社のほうが8.5倍の死亡リスク

## 水を介して感染する

20

- ▶ 悪臭（空気感染）説
  - ▶ 同じ部屋にいただけで感染しないよ
- ▶ 標高説
  - ▶ 標高が高い地域ではコレラが少ない
  - ▶ 水供給の違いで説明
- ▶ 水道会社の選択とコレラのなりやすさは独立（交絡がない）
  - ▶ 一方の会社が取水地を変えたら死亡者減
  - ▶ ポンプ栓を抜いたらコレラ発生者減

## 交絡 confounding

21

- ▶ 曝露による効果を調べる際に、曝露が結果に影響する他の因子と関連することで、歪められた効果が観察されてしまう現象
  - ▶ 交絡因子：交絡をひきおこす因子



## 交絡因子の定性的必要条件

22

- ▶ 結果に影響を与える
- ▶ 曝露の有無によって分布が異なる
- ▶ 曝露から影響を受けない



## コレラの例

23

- ▶ もしコレラにかかりやすい人が、特定の水道会社を選んでいたら・・・？
  - ▶ L社はコレラにかかりにくい人ほど選ぶ
  - ▶ S&V社はコレラにかかりやすい人ほど選ぶ
  - ▶ 水道会社の比較では、水質の影響をみるのか、かかりやすさによる影響をみるのか不明



## 手術成績の比較（仮想例）①

24

- ▶ 30日死亡率を比べてみよう
  - ▶ 専門医がたくさんいる病院A：2%
  - ▶ 一般的な病院B：1%

この結果だけから、あなたは病院Bを選びますか？

## 手術成績の比較（仮想例）②

25

- ▶ 30日死亡率を比べてみよう
  - ▶ 専門医がたくさんいる病院A：2%
  - ▶ 一般的な病院B：1%
- ▶ 病院Aは近隣の医療機関から紹介をたくさん受けている
  - ▶ より重症な人ほど病院Aにかかりやすい



### 26 交絡を防ぐには

理想の対照  
曝露群が  
曝露を受けなかった場合の  
結果

異なるば  
バイアス

現実の対照  
実際に  
曝露を受けなかった群の  
結果

曝露群で観察される結果

なんとかして理想的な対照を作りたい

### 27 個人では基本的にムリ

- ▶ 曝露を受けた場合の結果を知った後に曝露を受けさせないことはできない
- ▶ 集団で議論することはできないだろうか

### 28 ランダム化 randomisation

ランダムに対象者を  
曝露群と非曝露群に割付

実際に観察される内容  
曝露を受ける 曝露を受けない

半分の人の結果で代用

曝露群で観察される結果  
理想的には知りたい内容

曝露群が  
曝露を受けなかった場合の  
結果

### 29 脚気論争

松田誠, 慈恵医大誌, 2002, 2003.

- ▶ ビタミンB1欠乏症
  - ▶ 白米ばかりの食生活
  - ▶ 大正時代は結核と並ぶ二大国民病
- ▶ 高木兼寛 (1849-1920)
  - ▶ William Willisよりイギリス医学を学ぶ
  - ▶ 海軍軍医になり、イギリス留学中(1875-80)疫学の方法論を学ぶ
  - ▶ 帰国後、脚気調査に

### 30 栄養欠陥説

- ▶ 龍驤艦 明治15(1882)~16年
  - ▶ 378名中169名が脚気に罹患、25名死亡
    - ▶ 外国で停泊中は脚気患者が減る
    - ▶ 寄港したハワイで食料を全部入れ替えて以降、誰も罹患しなかった
    - ▶ タンパク質を多くすれば予防できるのでは
- ▶ 筑波艦 明治17年
  - ▶ 食事を洋食に変え、龍驤艦と同一航路
  - ▶ 333名中14名が罹患、死亡者ゼロ
    - ▶ 14名のうち12名は洋食を拒んだ

### 31 海軍は麦食に

- ▶ 洋食はウケが悪かった

年次	食事	兵員数	脚気患者数	死亡者数
明治11(1878)年	米食	4,528	1,485	32
明治12年	米食	5,030	1,978	57
明治13年	米食	4,956	1,725	27
明治14年	米食	4,641	1,163	30
明治15年	米食	4,769	1,929	51
明治16年	米食	5,346	1,236	49
明治17年	洋食	5,638	718	8
明治18年	麦食	6,918	41	0
明治19年	麦食	8,475	3	0
明治20年	麦食	9,016	0	0
明治21年	麦食	9,184	0	0

## 栄養欠陥説への批判

32

- ▶ 緒方正規「脚気病菌発見」(1885)
  - ▶ 北里柴三郎により実験不備を指摘され消える
- ▶ 大沢謙二「食物消化の試験」(1887)
  - ▶ 栄養吸収は米のタンパクのほうがよい
- ▶ 森林太郎「統計二就テノ分疏」(1889)
  - ▶ 患者の減少時期と麦食への切り替え時期が偶然一致しただけ
  - ▶ スタチスチックは科学でなく方法であり、原因を探り法則を知り得るものではない

## ランダム化比較試験の示唆

33

- ▶ 一つの兵団を二分して、一方に麦食を、もう一方に米食を与え、両者を同一の地に住ませ、他の生活条件も同じにすべき
  - ▶ もし米食者のみが脚気に罹り、麦食者は罹らなかったら、米食が原因だ
- 森林太郎「統計二就テノ分疏」(1889)

## 日清戦争から日露戦争

34

- ▶ 日清戦争(1894-95)
  - ▶ 陸軍：40,000+の罹患、4,000+の死亡
    - ▶ 戦死者は約300
  - ▶ 海軍：罹患ゼロ
- ▶ 義和団の乱(1900)
  - ▶ 第五師団20,000+中、2,351の罹患
- ▶ 日露戦争(1904-05)
  - ▶ 陸軍：250,000+の罹患、約28,000の死亡
    - ▶ 戦死者は約47,000
  - ▶ 海軍：若干の罹患、死亡ゼロ

## 疫学的観点から

35

- ▶ 脚気論争
  - ▶ 高木の栄養欠陥説自体は間違っていた
  - ▶ 食事に問題があることは正しかった
    - ▶ 疫学研究によって特定できた
    - ▶ 航海実験から約30年後の1911年、鈴木梅太郎によるビタミンB1発見
- ▶ John Snowとコレラ
  - ▶ 水に問題があることを疫学研究で特定
    - ▶ メカニズム解明は、約30年後の1884年、Robert Kochによるコレラ菌再発見 (発見自体は1854年Filippo Paciniによる)

## ランダム化比較試験の歴史

36

Randomised Controll Trial; RCT

- ▶ 1946年よりイギリスで計画・実施された結核薬ストレプトマイシンの試験
  - ▶ 初めてのヒトを対象としたRCT
- ▶ 1962年より米国食品医薬品局ではRCTを2回行い有効性評価(two-trials rule)
  - ▶ 背景にサリドマイド事件
- ▶ 1990年以降Evidence Based Medicine普及により多くのRCTが実施

## 臨床研究の倫理的原則

37

- ▶ ニュルンベルグ綱領 (1947)
  - ▶ ナチスの人体実験に関する軍事裁判判決文
  - ▶ 医学実験に関する最初のガイドライン
- ▶ ヘルシンキ宣言 (1964、最新は2013修正)
  - ▶ 世界医師会
- ▶ ベルモントレポート (1979)
  - ▶ 米国・生物医学・行動研究における被験者保護のための国家委員会

## ヘルシンキ宣言 (全37項)

### 人間を対象とする医学研究の倫理的原則

38

- ▶ 第8項
  - ▶ 医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。
- ▶ 第16項
  - ▶ 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。
  - ▶ 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。
- ▶ 第22項前半
  - ▶ 人間を対象とする各研究の計画と実施内容は、研究計画書に明示され正当化されていなければならない。
- ▶ 第35項
  - ▶ 人間を対象とするすべての研究は、最初の被験者を募集する前に一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。

## 臨床試験に必要なもの

39

- ▶ 研究仮説
- ▶ 試験実施計画書 (プロトコル)
- ▶ 診断・評価の基準
  - ▶ 疾患の定義、有効性・安全性の評価基準
- ▶ 実施システム
  - ▶ スポンサー、施設 (IRB, 事務局)
  - ▶ サポート体制 (ARO, CRO, SMO)
- ▶ 統計家の参画と統計解析計画書
- ▶ 症例報告書とその標準化
- ▶ データの質管理・保証システム
  - ▶ データマネジメント、モニタリング、監査

```

    graph TD
      A(Planning) --> B(Designing)
      B --> C(Conducting)
      C --> D(Publishing)
    
```

40

Masuda N, et al. *N Engl J Med*. 2017

## CREATE-X試験

41

- ▶ 術前化学療法、原発巣手術を施行後、Non-pCR乳癌症例
- ▶ 術後補助療法としてのカペシタビンの有効性、安全性を検討
  - ▶ 主要評価項目 (有効性) Disease Free Survival
  - ▶ 目標症例数：900例 (1群450例)
  - ▶ 臨床試験登録：UMIN000000843.

## 臨床試験の計画

44

- ▶ 対照 control をどうおくか
- ▶ 試験のタイプをどうするか
  - ▶ 並行群間、クロスオーバー、用量漸増
  - ▶ ランダム化するか単群試験か
    - ▶ ランダム化するなら盲検化 blind をするか
- ▶ 何をもちて評価するか
  - ▶ どの程度の効果があれば有意義か

↓

- ▶ 統計的仮説を設定し症例数設計

## 臨床試験の科学的妥当性

45

- ▶ 再現実験が困難
  - ▶ 同条件で繰り返すことは困難
- ▶ デザインとプロセスの正しさを保証
  - ▶ プロトコルを定め、倫理審査を受ける
  - ▶ 標準業務手順書(SOP)等を作成し、手順書通りに実施した記録を残す

## ディオバン事案

46

- ▶ ノバルティス社の高血圧治療薬を用いた市販後臨床試験
  - ▶ 東京慈恵会医大、京都府立医大、滋賀医大、千葉大、名古屋大が関連
- ▶ 臨床試験データ操作等があった
  - ▶ 企業の社員が身分を隠して行った
  - ▶ 試験結果の信頼性、利益相反の問題から社会問題化
- ▶ ノバルティス社を薬事法の誇大広告禁止規定違反の疑いで刑事告発

## Jikei Heart Study

48

- ▶ 現行治療 + valsartan or ARB以外の治療

Lancet 2007; 369: 1431-39, Retracted.

## Jikei Heart Study論文撤回の理由

49

- ▶ 血圧データが信頼できない
  - ▶ 統計解析で何らかの操作が入った可能性
- ▶ 統計解析責任者の所属がある大学の存在しない組織
  - ▶ 企業の社員であることを隠した

Lancet 2013; 382: 843.

## KYOTO HEART study

50

- ▶ 京都府立医大の調査報告
  - ▶ 3031例中、223例（府立医大でカルテ閲覧可能）の主要評価項目（複合イベント）を調査

3. 調査結果の要点
- ① カルテ閲覧が可能であった223症例のうち、KHSの主要エンドポイントである複合イベント\*の発症数は解析用データ上48件（21.5%）であったが、カルテ上確認できたのは34件（15.2%）であった。  
\*論文に記載された複合イベントの定義と試験実施計画書に記載されたそれが異なっており、本調査では論文の定義に従って各イベントの発生を判定した。
  - ② 複合イベント発生の有無が解析用データとカルテ調査結果で一致しなかった症例は、223症例中34症例（15.2%）であった。そのうち、解析用データで「有」だったがカルテ調査で「無」だったのが24例（試験薬（バルサルタン）群4例、対照（非バルサルタン）群20例）あった。逆に、解析用データで「無」だったがカルテ調査で「有」だったのが10例（試験薬群9例、対照群1例）あった。

複合イベント	合計	試験薬群	対照群
解析用データ「有」→カルテ調査「無」	24例	4例	20例
解析用データ「無」→カルテ調査「有」	10例	9例	1例

## ディオバン事案の教訓

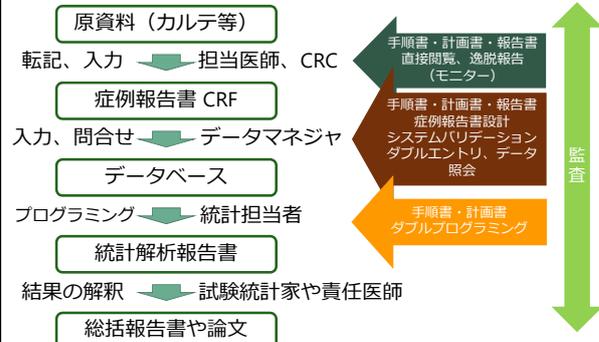
51

- ▶ 研究事務局（たいてい医局）でデータマネジメントを行ったことが問題
  - ▶ 試験担当医師がデータベース全体にアクセスできてはならない
- ▶ 統計解析担当者がイベント判定委員会に出席していたことが問題
  - ▶ 統計解析担当者はデータ固定されるまでデータベースにアクセスできてはならない

質管理・質保証システム全体の不備

## 臨床試験の質管理・質保証

52



## データマネジメント

53

- ▶ 研究目的に関して、必要かつ十分な質の高いデータを効率よく収集する行為
- ▶ 試験開始前; データの最終的な質を決める
  - ▶ 収集方法、収集すべき内容を決める
  - ▶ 何でもかんでも収集することが質が高いとはいえない（むしろ質は下がる）
- ▶ 試験終了後; データ固定し、統計家へ提供

## モニタリング

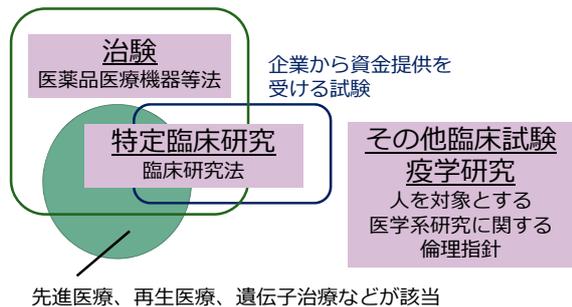
54

- ▶ 試験の進行を監視し、試験が計画書、手順書、規制要件等に従って実施、記録、報告されていることを保証する行為
- ▶ 目的は次のことを確認すること
  - ▶ 被験者の人権と福祉が保護されていること
  - ▶ 報告された試験データが正確かつ完全で、原資料から検証できること
  - ▶ 試験が最新のプロトコル、GCP、および適用される規制要件を遵守して実施されていること

## 臨床研究・疫学研究の法規制

55

未承認・適用外の臨床試験



## まとめ

56

- ▶ 疫学研究や臨床試験の例や歴史
- ▶ 交絡という現象
  - ▶ ランダム化比較試験による制御
- ▶ 公正な医学研究のために